

シクリトール誘導体を不斉源として用いたエナンチオ選択的アルキル化反応

秋山隆彦* 堀口尚文* 小川昭弥† 福澤信一‡

Enantioselective Alkylation Reaction of Aldehydes with Et_2Zn by Use of Amino Alcohols Derived from Cyclitol as Chiral Source

Takahiko Akiyama*, Naofumi Horiguchi*, Akiya Ogawa†, Shin-ichi Fukuzawa‡

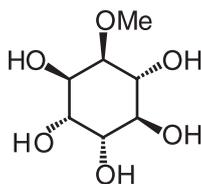
abstract

Enantioselective addition of Et_2Zn to aldehyde was studied. Amino alcohols were prepared starting from L-quebrachitol (1L-2-O-methyl-*chiro*-inositol), which is a naturally abundant optically active cyclitol obtained from an exudate of the rubber tree. Whereas amino alcohols bearing primary amino moiety afforded *R*-isomers selectively, amino alcohols with secondary amino moiety gave *S*-isomers preferentially.

1. 緒言

近年、グリーンケミストリー概念が提唱され、環境に対する負荷の少ない合成反応・プロセスの開発研究が活発に行われている [1]。すなわち、有機合成化学の分野においても、反応の効率化、選択性の向上、毒性の低い反応試剤の開発などに着目して研究を進めていくことが重要になっている。

その中でも光学活性化合物を光学純度良く合成する方法論の開発、すなわち不斉合成反応の開発は現代の有機合成化学の最も重要な課題の一つである [2]。光学活性なアミノアルコール存在下、アルデヒドにジアルキル亜鉛化合物を作用させると高エナンチオ選択的にアルキル化反応が進行することが報告されている。様々な種類のアミノアルコールが優れた不斉配位子として報告されており、更に優れた配位子の開発が望まれている [3]。



L-quebrachitol

図 1

L-ケブラキトール (1L-2-O-メチル-キロ-イノシトール) は天然ゴム製造時に副生する漿液中に多量に含まれる光学活性なシクリトール誘導体であり、廃液中から高純度で得られる。マレーシアのゴム製造工場においては、この廃液が大きな環境問題となっている。L-ケブラキトールは、キロ (*chiro*) 型のイノシトールであ

* 学習院大学理学部化学科 (〒171-8588 東京都豊島区目白 1-5-1)

† 奈良女子大学理学部化学科 (〒630-8506 奈良市北魚屋西町)

‡ 中央大学理工学部応用化学科 (〒112-8551 東京都文京区春日 1-13-27)

り、光学活性体として得られ、更に、脱メチル化して得られるキロ-イノシトールは C_2 対称軸を有する化合物であることから、有機合成化学における不斉素子として有効に作用することが期待される。この化合物の有効な利用法を開発することができれば、有機合成化学の立場のみならず、環境科学の観点からも有意義なことと考えられる。これをキラルプールとして用いた光学活性天然物の合成が既に報告されている [4,5]。我々も、L-ケブラキトールの有効な利用法を開発を目指して研究を行っており [6]、現在、L-ケブラキトールを不斉源として用いた光学活性天然物の全合成 [7]、ジアステレオ選択的な不斉合成反応などを報告している [8]。しかし、L-ケブラキトールを不斉源として用いたエナンチオ選択的な不斉合成反応が未だ報告されていない。本研究においては、このシクリトールを不斉源として用いた光学活性なアミノアルコール (1a-e) を合成した。これらを不斉配位子として用いて Et_2Zn のアルデヒドに対する不斉アルキル化反応を検討した。

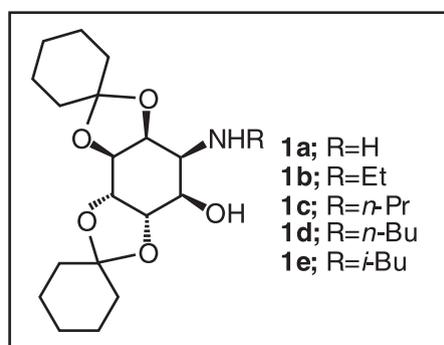
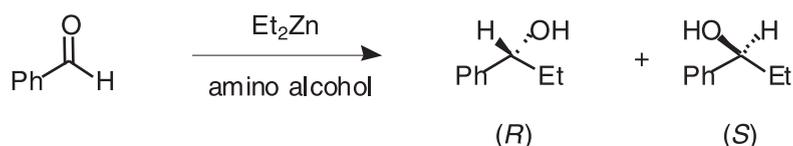


図 2

2. 結果

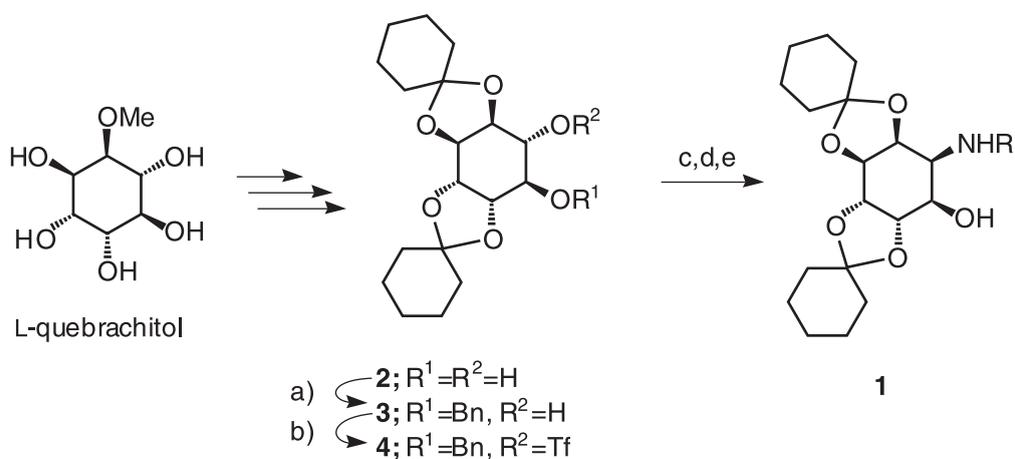
2.1 配位子の合成

L-ケブラキトールから式に従って合成した。すなわち、キロ-イノシトールから文献に従い 3 段階でジオール (2) を得る。この C_2 対称軸を有するジオールの一方の水酸基を、相間移動触媒存在下モノベンジル化した後、他方の水酸基をトリフラートとし、3 を合成した。1a の合成にはアジ化ナトリウムを用いる $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応でアジドとしたのち、アジドを還元しアミンとした。ベンジル保護基を除去することによりアミノアルコール (1a) を得た。第二級アミン (1b-e) は、4 に対しアミンを作用させたのち脱ベンジル化により合成した。N-トシルアミン (1f) は 1a をトシル化することにより調製した。

2.2 反応

こうして得られた光学活性アミノアルコールを不斉配位子として用いてベンズアルデヒドに対するエナンチオ選択的エチル化反応を検討した。室温で、アミノアルコール (0.1 equiv) 存在下ベンズアルデヒドにジエチル亜鉛 (1.5 equiv) を作用させるとエチル化反応が進行し 1-フェニル-1-プロパノールが得られた。結果を表に示す。

反応溶媒はヘキサン、またはトルエンが良好な結果を与えた。第一級アミノアルコール (1a) を配位子として用いると R 体のアルコールが優先的に得られた。興味あることに、第二級アミノアルコール (1b-e) を用いると S 体が優先的に得られた。窒素上にブチル基を有するアミノアルコール (1d) を用いたときに 58% ee と最も高いエナンチオ選択性でアルキル化反応が進行した。



a) BnBr, *n*-Bu₄Ni, 20% NaOH, 86%, b) Tf₂O, Pyridine, CH₂Cl₂, 94%

For **1a**; c) NaN₃, 18-Crown-6, DMF, 96%, d) LiAlH₄, 94%, e) Na, NH₃, THF, 80%.

For **1b-e**; c) RNH₂, 58-92%, d) Na, NH₃, THF, 95-99%.

For **1f**; c) from **1a** TsCl, Pyridine, 48%.

図 3

表 1

Table. Results of the alkylation

Entry	Ligand	R	Solvent	Time/h	Yield/%	R : S
1	1a	H	Toluene	2	28	80:20
2	1a	H	Hexane	2	30	59:41
3	1b	Et	Hexane	2	40	27:73
4	1c	<i>n</i> -Pr	Hexane	25	75	22:78
5	1d	<i>n</i> -Bu	Hexane	45	79	21:79
6	1e	<i>i</i> -Bu	Hexane	20	76	22:78
7	1f	Ts	Hexane	48	29	36:64

3. 結語

L-ケブラキトールを不斉源として用いたエナンチオ選択的な不斉合成反応を初めて見いだすことができた。現在不斉収率は必ずしも高いものではないが、窒素上の置換基を選択することにより *R,S* 両鏡像異性体をエナンチオ選択的に合成できることを明らかにした。

4. 謝辞

本研究は中央大学理工学研究所の研究補助（2001年度，特化研究プロジェクト：環境調和型キラルテクノロジーの開発）を受けました。ここに謝意を表します。

参考文献

- [1] 御園生誠，村橋俊一（編）：“グリーンケミストリー 持続的社會のための化学” 講談社（2001）。
- [2] E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, and H. Yamamoto, (eds.), “Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vol. 1-3.” Springer, Berlin, Germany, 1999.
- [3] R. Noyori and M. Kitamura, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **30**, 49 (1991). K. Soai and S. Niwa, *Chem. Rev.*, **92**, 833 (1992).
- [4] 総説; J. J. Kiddle, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2189. N. Chida and S. Ogawa, *Chem. Commun.*, **1997**, 807.
- [5] N. Chida, T. Tobe, M. Suwama, M. Ohtsuka, and S. Ogawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 994. N. Chida, K. Yamada, and S. Ogawa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1.*, **1993**, 1957. N. Chida, T. Tanikawa, and S. Ogawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 1247. A. P. Kozikowski, V. I. Ognyanov, A. H. Fauq, R. A. Wilcox, and S. R. Nahorski, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 599. D. H. R. Barton, S. Bath, D. C. Billington, S. D. Gero, B. Quiclet-Sire, and M. Samadi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 1551. N. Chida, M. Yoshinaga, T. Tobe, and S. Ogawa, *Chem. Commun.*, **1997**, 1043.
- [6] 秋山隆彦, *有機合成化学協会誌*, **54**, 84 (1996).
- [7] T. Akiyama, N. Takechi, and S. Ozaki, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 1433 (1990). T. Akiyama, N. Takechi, H. Shima, and S. Ozaki, *Chem. Lett.*, **1990**, 1881. T. Akiyama, H. Shima, and S. Ozaki, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 5593 (1991). T. Akiyama, M. Ohnari, H. Shima, and S. Ozaki, *Synlett*, **1991**, 831. T. Akiyama, N. Takechi, S. Ozaki, and K. Shiota, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **65**, 366 (1992). T. Akiyama, H. Shima, M. Ohnari, T. Okazaki, and S. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **66**, 3760 (1993).
- [8] T. Akiyama, H. Nishimoto, and S. Ozaki, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1335 (1991). T. Akiyama, H. Nishimoto, T. Kuwata, and S. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **67**, 180 (1994). T. Akiyama, K. Ishikawa, and S. Ozaki, *Synlett*, **1994**, 275. T. Akiyama, T. Yasusa, K. Ishikawa, and S. Ozaki, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 8401. T. Akiyama, N. Horiguchi, T. Ida, and S. Ozaki, *Chem. Lett.*, **1995**, 975.